1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brintellix 20 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat vortioxetine-(D,L)-lactaat overeenkomend met 20 mg vortioxetine.

Elke druppel bevat vortioxetine-(D,L)-lactaat overeenkomend met 1 mg vortioxetine.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke druppel bevat 4,25 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Heldere, bijna kleurloze tot geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brintellix is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De start- en aanbevolen dosering van Brintellix is eenmaal daags 10 mg vortioxetine bij volwassen patiënten jonger dan 65 jaar.

Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 20 mg vortioxetine eenmaal daags of verlaagd worden tot een minimum van 5 mg vortioxetine eenmaal daags.

5 mg komt overeen met 5 druppels.
10 mg komt overeen met 10 druppels.
15 mg komt overeen met 15 druppels.
20 mg komt overeen met 20 druppels.

Na het verdwijnen van de depressieve symptomen is een behandeling van nog minstens 6 maanden aanbevolen om het antidepressieve effect te behouden.

Stoppen van de behandeling

Patiënten behandeld met vortioxetine kunnen abrupt stoppen met het innemen van het geneesmiddel zonder dat het nodig is de dosis geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten
De laagste effectieve dosering van 5 mg eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥65 jaar. Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten ≥65 jaar worden behandeld met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags waarvoor de gegevens beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-remmers
Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5).

Cytochroom P450-inductoren
Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een aangepaste dosis vortioxetine overwogen worden indien een cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenytoïne) toegevoegd wordt aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.5).

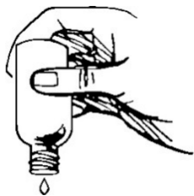
Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Brintellix bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4). Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1). De veiligheid van Brintellix bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar is beschreven in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1.

Verminderde nier- of leverfunctie
Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Brintellix is voor oraal gebruik.
De druppels voor oraal gebruik kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden.
De druppels kunnen gemengd worden met water, vruchtensap of andere non-alcoholische dranken.

De fles moet volledig ondersteboven worden gedraaid. Als er geen druppels uitkomen, kan licht tegen de fles worden getikt om de stroom te starten.



4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met niet-selectieve monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) of selectieve MAO-A-remmers (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pediatrische patiënten

Brintellix wordt niet aanbevolen voor de behandeling van depressie bij kinderen in de leeftijd van 7 tot en met 11 jaar, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van vortioxetine niet vastgesteld zijn in deze leeftijdsgroep. Brintellix mag niet worden gebruikt bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD), omdat de werkzaamheid niet is aangetoond (zie rubriek 5.1). In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.1). In klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva, werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) vaker waargenomen dan bij degenen die behandeld werden met placebo.

Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van de behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is een algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen, en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Convulsies

Convulsies zijn een mogelijk risico bij antidepressiva. Daarom moet vortioxetine voorzichtig ingesteld worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of bij patiënten met onstabiele epilepsie (zie rubriek 4.5). De behandeling moet worden stopgezet bij elke patiënt die convulsies ontwikkelt of bij wie de frequentie van de convulsies toeneemt.

Serotoninesyndroom (SS) of Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS)

Serotoninesyndroom (SS) of Neuroleptisch Maligne Syndroom (NMS), mogelijk levensbedreigende aandoeningen, kunnen voorkomen met vortioxetine. Het risico op SS of NMS wordt verhoogd bij gelijktijdig gebruik van werkzame stoffen met een serotonerg effect (inclusief opioïden en triptanen), geneesmiddelen die het serotoninemetabolisme aantasten (inclusief MAO-remmers), antipsychotica en

andere dopamineantagonisten. Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van klachten en symptomen van SS of NMS (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Symptomen van het serotoninesyndroom zijn onder andere veranderingen van de mentale toestand (bijvoorbeeld agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijvoorbeeld tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire aberraties (bijvoorbeeld hyperreflexie, incoördinatie) en/of maagdarmstoornissen (bijvoorbeeld nausea, braken, diarree). Indien dit voorkomt moet de behandeling met vortioxetine onmiddellijk worden stopgezet en een symptomatische behandeling worden gestart.

Manie/hypomanie

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van vortioxetine bij patiënten met een voorgeschiedenis van manie/hypomanie en de behandeling moet stopgezet worden bij patiënten die in een manische fase terecht komen.

Agressie/agitatie

Patiënten die worden behandeld met antidepressiva, waaronder vortioxetine, kunnen ook gevoelens van agressie, boosheid, agitatie en prikkelbaarheid ervaren. De toestand en ziektestatus van de patiënt moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten er met klem op worden gewezen dat ze medische hulp moeten inroepen als agressief/geagiteerd gedrag ontstaat of verergert.

Hemorragie

Abnormale bloedingen zoals ecchymosen, purpura en andere bloedingen, zoals gastro-intestinale bloedingen of gynaecologische bloedingen, zijn zelden gerapporteerd bij het gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect, waaronder vortioxetine. SSRI's/SNRI's kunnen het risico op postpartumbloeding verhogen en dit risico is mogelijk ook van toepassing op vortioxetine (zie rubriek 4.6). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die anticoagulantia innemen en/of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de functie van de bloedplaatjes beïnvloeden [bijvoorbeeld atypische antipsychotica en fenothiazines, de meeste tricyclische antidepressiva, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), acetylsalicylzuur (ASA)] (zie rubriek 4.5) en bij patiënten waarvan bekend is dat ze bloedingsneigingen/-aandoeningen hebben.

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie, die mogelijk te wijten is aan een inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH), werd zelden gerapporteerd bij gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect (SSRI's, SNRI's). Voorzichtigheid is geboden bij risicopatiënten, zoals oudere patiënten, patiënten met levercirrose of patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze hyponatriëmie veroorzaken.
Er moet overwogen worden de behandeling met vortioxetine te stoppen bij patiënten met symptomatische hyponatriëmie en een geschikte medische interventie moet ingesteld worden.

Glaucoom

Mydriase is gemeld in combinatie met het gebruik van antidepressiva, waaronder vortioxetine. Dit mydriatische effect kan in potentie de ooghoek vernauwen, met verhoogde intraoculaire druk en kamerhoekblokglaucoom tot gevolg. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van vortioxetine aan patiënten met verhoogde intraoculaire druk en aan patiënten met een risico op acuut nauwekamerhoekglaucoom.

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Brintellix bij oudere patiënten met depressieve episodes. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van patiënten ≥65 jaar met een dosering hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).
Verminderde nier- of leverfunctie

Gezien het feit dat proefpersonen met een verminderde nier- of leverfunctie kwetsbaar zijn, en gezien het feit dat de gegevens over het gebruik van Brintellix in deze subpopulaties beperkt zijn, is voorzichtigheid geboden bij het behandelen van deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gehalte hulpstof

Dit geneesmiddel bevat 85 mg alcohol (ethanol 96%) per ml, overeenkomend met 10,1% v/v.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vortioxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door oxidatie gekatalyseerd door CYP2D6 en in mindere mate CYP3A4/5 en CYP2C9 (zie rubriek 5.2).

Mogelijke invloed van andere geneesmiddelen op vortioxetine

Irreversibele niet-selectieve MAO-remmers
Vanwege het risico op het serotoninesyndroom, is vortioxetine gecontra-indiceerd in elke combinatie met irreversibele niet-selectieve MAO-remmers. Vortioxetine mag pas worden gestart 14 dagen na het staken van de behandeling met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer. Men moet minstens 14 dagen wachten na het stopzetten van een behandeling met vortioxetine, alvorens te starten met een irreversibele niet-selectieve MAO-remmer (zie rubriek 4.3).

Reversibele, selectieve MAO-A-remmer (moclobemide)
De combinatie van vortioxetine met een reversibele en selectieve MAO-A-remmer, zoals moclobemide, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient van het toegevoegde geneesmiddel een minimale dosering gegeven te worden en dient er een nauwgezette controle plaats te vinden op het optreden van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Reversibele, niet-selectieve MAO-remmer (linezolid)
De combinatie van vortioxetine met een zwakke, reversibele en niet-selectieve MAO-remmer, zoals het antibioticum linezolid, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien de combinatie noodzakelijk is, dient van het toegevoegde geneesmiddel een minimale dosering gegeven te worden en dient er een nauwgezette controle plaats te vinden op het optreden van het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Irreversibele selectieve MAO-B-remmers (selegiline, rasagiline)
Hoewel het risico op het serotoninesyndroom bij selectieve MAO-B-remmers lager wordt geschat dan bij MAO-A-remmers, moet de combinatie van vortioxetine en irreversibele MAO-B-remmers, zoals selegiline of rasagiline, met voorzichtigheid worden toegediend. Nauwgezette controle op het optreden van het serotoninesyndroom is nodig bij gelijktijdig gebruik (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen met een serotonerg effect
Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een serotonerg effect bijvoorbeeld opioïden (inclusief tramadol) en triptanen (inclusief sumatriptan), kan leiden tot het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Sint-janskruid
Het gelijktijdig gebruik van antidepressiva met een serotonerg effect en kruidenmiddelen die sint-janskruid *(Hypericum perforatum)* bevatten, kan resulteren in een hogere incidentie van bijwerkingen, waaronder het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen
Antidepressiva met een serotonerg effect kunnen de convulsiedrempel verlagen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen [bijvoorbeeld antidepressiva (tricyclische, SSRI's, SNRI's), antipsychotica (fenothiazines, thioxanthenen en butyrofenonen), mefloquine, bupropion, tramadol] (zie rubriek 4.4).

ECT (elektroconvulsieve therapie)
Er is geen klinische ervaring met gelijktijdige toediening van vortioxetine en ECT. Voorzichtigheid is daarom geboden.

CYP2D6-remmers
De blootstelling aan vortioxetine (*area under the curve* - AUC) was 2,3 keer verhoogd wanneer vortioxetine 10 mg/dag werd toegediend samen met bupropion (een sterke CYP2D6-remmer, 150 mg tweemaal daags) gedurende 14 dagen bij gezonde proefpersonen. Gelijktijdige toediening resulteerde in een hogere incidentie van bijwerkingen wanneer bupropion werd toegevoegd aan vortioxetine dan wanneer vortioxetine werd toegevoegd aan bupropion. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden indien een sterke CYP2D6-remmer (bijvoorbeeld bupropion, kinidine, fluoxetine, paroxetine) wordt toegevoegd aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers en CYP2C9- en CYP2C19-remmers
Een 1,3-voudige en 1,5-voudige verhoging van de vortioxetine-AUC werd waargenomen nadat bij gezonde proefpersonen vortioxetine werd toegevoegd volgend op een behandeling van respectievelijk 6 dagen met ketoconazol 400 mg/dag (een CYP3A4/5- en P-glycoproteïneremmer) of 6 dagen met fluconazol 200 mg/dag (een CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4/5-remmer). Er is geen dosisaanpassing nodig.

Er werd geen remmend effect waargenomen van een enkelvoudige dosering van 40 mg omeprazol (een CYP2C19-remmer) op de farmacokinetiek van meervoudige doses vortioxetine bij gezonde proefpersonen.

Interacties bij trage CYP2D6-metaboliseerders
Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, conivaptan en veel van de HIV-proteaseremmers) en CYP2C9-remmers (zoals fluconazol en amiodaron) aan trage CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 5.2) is niet specifiek onderzocht, maar de verwachting is dat dit zal leiden tot een sterker verhoogde blootstelling aan vortioxetine bij deze patiënten in vergelijking met het matige effect hierboven beschreven. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt, kan een lagere dosis vortioxetine overwogen worden als er tegelijkertijd een sterke remmer van CYP3A4 of CYP2C9 aan trage CYP2D6-metaboliseerders wordt toegediend.

Cytochroom P450-inductoren
Wanneer bij gezonde proefpersonen een enkelvoudige dosering van 20 mg vortioxetine gelijktijdig werd toegediend, volgend op een behandeling van 10 dagen met rifampicine 600 mg/dag (een brede inductor van CYP-iso-enzymen), werd een daling van 72% in de vortioxetine-AUC waargenomen. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een aanpassing van de dosering overwogen worden als een brede cytochroom P450-inductor (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine of fenytoïne) wordt toegevoegd aan de behandeling met vortioxetine (zie rubriek 4.2).

Alcohol
Bij gelijktijdig gebruik van een enkelvoudige dosering vortioxetine van 20 of 40 mg met een enkelvoudige dosering ethanol (0,6 g/kg) bij gezonde proefpersonen werd geen effect op de farmacokinetiek van vortioxetine of ethanol en, in vergelijking met placebo, geen significante

verslechtering van de cognitieve functies waargenomen. Alcoholgebruik is echter niet aangeraden tijdens de behandeling met antidepressiva.

Acetylsalicylzuur
Bij gezonde proefpersonen werd geen effect waargenomen van meervoudige dosering acetylsalicylzuur 150 mg/dag op de farmacokinetiek van meervoudige doses vortioxetine.

Mogelijke invloed van vortioxetine op andere geneesmiddelen

Anticoagulantia en geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden
Er werden bij gezonde proefpersonen geen significante effecten waargenomen, in vergelijking met placebo, op de INR, protrombinewaarden of plasma-R-/S-warfarinewaarden, volgend op een toediening van meervoudige dosering vortioxetine in combinatie met een stabiele dosis warfarine. Er werd bij gezonde proefpersonen ook geen significant remmend effect, in vergelijking met placebo, waargenomen op de bloedplaatjesaggregatie of farmacokinetiek van acetylsalicylzuur of salicylzuur wanneer acetylsalicylzuur 150 mg/dag gelijktijdig werd toegediend na meervoudige doses vortioxetine. Echter, men moet voorzichtig zijn wanneer vortioxetine gecombineerd wordt met orale anticoagulantia of geneesmiddelen die de werking van de bloedplaatjes beïnvloeden, vanwege een mogelijk verhoogd risico op bloedingen veroorzaakt door een farmacodynamische interactie (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450-substraten
In vitro toonde vortioxetine geen relevant potentieel voor remming of inductie van cytochroom P450-iso-enzymen (zie rubriek 5.2).

Volgend op meervoudige dosering vortioxetine werd bij gezonde proefpersonen geen remmend effect waargenomen op de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (ethinylestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropion), CYP2C9 (tolbutamide, S-warfarine), CYP1A2 (cafeïne) of CYP2D6 (dextromethorfan).

Er werden geen farmacodynamische interacties waargenomen. Er werd, in vergelijking met placebo, geen significante vermindering van de cognitieve functie waargenomen na gelijktijdig gebruik van vortioxetine met een enkelvoudige dosering van 10 mg diazepam. Er werden, in vergelijking met placebo, geen significante effecten waargenomen op de spiegels van geslachtshormonen na gelijktijdig gebruik van vortioxetine met een oraal combinatieanticonceptivum (ethinylestradiol 30 µg/ levonorgestrel 150 µg).

Lithium, tryptofaan
Bij gezonde proefpersonen werd geen klinisch relevant effect waargenomen tijdens steady-state lithiumblootstelling na gelijktijdige toediening meervoudige dosering van vortioxetine. Er zijn echter meldingen bekend van verhoogde effecten wanneer antidepressiva met een serotonerg effect werden gebruikt in combinatie met lithium of tryptofaan. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdig gebruik van vortioxetine met deze geneesmiddelen.

Verstoring van urine-drugstests
In enzymimmunoassays zijn er meldingen gedaan van vals-positieve resultaten in urine voor methadon bij patiënten die vortioxetine hadden genomen. Bij het interpreteren van positieve resultaten van urine-drugstests is voorzichtigheid geboden en dient bevestiging met behulp van een andere analysemethode (bijvoorbeeld chromatografische methoden) te worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vortioxetine bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

De volgende symptomen kunnen voorkomen bij neonaten waarbij de zwangere vrouw tot in de latere stadia van de zwangerschap geneesmiddelen met een serotonerg effect heeft gebruikt: ademhalingsproblemen, cyanose, apnoe, convulsies, temperatuursinstabiliteit, voedingsproblemen, overgeven, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervositeit, geïrriteerdheid, lethargie, voortdurend huilen, slaperigheid en moeilijkheden met slapen. Deze symptomen kunnen veroorzaakt worden door ontwenning of door overmatige serotonerge activiteit. In de meeste gevallen begonnen deze complicaties onmiddellijk of snel (< 24 uur) na de bevalling.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap, vooral laat in de zwangerschap, het risico op Persisterende Pulmonale Hypertensie bij de Neonaat (PPHN) kan verhogen. Hoewel geen enkele studie de link tussen PPHN en een behandeling met vortioxetine heeft onderzocht, kan dit mogelijke risico niet uitgesloten worden, rekening houdend met het verwante werkingsmechanisme (verhoging van serotonineconcentraties).

Brintellix mag alleen aan zwangere vrouwen worden toegediend als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Observationele gegevens hebben bewijs geleverd voor een verhoogd risico (minder dan factor 2) op postpartumbloeding na blootstelling aan een SSRI of SNRI in de maand voorafgaand aan de geboorte. Hoewel geen onderzoek is gedaan naar een verband tussen behandeling met vortioxetine en postpartumbloedingen, is er sprake van een potentieel risico, rekening houdend met het daarmee samenhangende werkingsmechanisme (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat vortioxetine/vortioxetinemetabolieten in melk worden uitgescheiden. Er wordt verwacht dat vortioxetine in moedermelk uitgescheiden wordt (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Brintellix moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsstudies bij mannelijke en vrouwelijke ratten toonden geen effect van vortioxetine op de vruchtbaarheid, spermakwaliteit of paringsprestatie (zie rubriek 5.3).
Bij geneesmiddelen uit de verwante farmacologische klasse van antidepressiva (SSRI's) hebben meldingen bij de mens aangetoond dat er een effect op de kwaliteit van het sperma is, welke reversibel is. Er is tot nu toe geen effect op de vruchtbaarheid bij de mens waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brintellix heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien bijwerkingen zoals duizeligheid zijn gemeld, moeten patiënten echter voorzichtig zijn bij het rijden en het bedienen van gevaarlijke machines, vooral tijdens het begin van een behandeling met vortioxetine of wanneer de dosering wordt aangepast.

4.8 Bijwerkingen

<u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u>

De meest voorkomende bijwerking was nausea

<u>Lijst van bijwerkingen in tabelvorm</u>

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven met behulp van de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De lijst is gebaseerd op informatie uit klinische onderzoeken en postmarketingervaringen.

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	FREQUENTIE	BIJWERKING
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*	Anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend*	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend*	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Abnormale dromen
	Niet bekend*	Insomnia
	Niet bekend*	Agitatie, agressie (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Niet bekend*	Serotoninesyndroom Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Zelden	Mydriase (wat kan leiden tot acuut nauwekamerhoekglaucoom - zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	Soms	Overmatig blozen
	Niet bekend*	Hemorragie (inclusief kneuzing, ecchymose, bloedneus, gastro-intestinale of vaginale bloeding)
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Diarree Constipatie Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus, inclusief pruritus gegeneraliseerd Hyperhidrose
	Soms	Nachtzweet
	Niet bekend*	Angio-oedeem, Urticaria Rash

* Op basis van gevallen bij de geneesmiddelenbewaking.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nausea
Bijwerkingen waren in het algemeen mild tot matig en kwamen voor tijdens de eerste 2 weken van de behandeling. De bijwerkingen waren meestal van voorbijgaande aard en leidden doorgaans niet tot het stopzetten van de behandeling. Bijwerkingen in het maagdarmstelsel, zoals nausea, kwamen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.

Ouderen
De mate van terugtrekking uit de studies was hoger bij patiënten ≥65 jaar bij een dosering van ≥10 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 20 mg vortioxetine eenmaal daags, was de incidentie van nausea en constipatie hoger bij patiënten ≥65 jaar (respectievelijk 42% en 15%) dan bij patiënten <65 jaar (respectievelijk 27% en 4%) (zie rubriek 4.4).

Seksuele disfunctie
In klinisch onderzoek werd seksuele disfunctie beoordeeld met de *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX). Doseringen van 5 tot 15 mg lieten geen verschil met placebo zien. De dosering van 20 mg vortioxetine werd echter geassocieerd met een verhoging van seksuele disfunctie (TESD) (zie rubriek 5.1).

Klasse-effecten
Epidemiologische studies, voornamelijk bij patiënten van 50 jaar en ouder, laten bij patiënten die een geneesmiddel uit een verwante farmacologische klasse antidepressiva (SSRI's of TCA's) krijgen een hoger risico op botfracturen zien. Het mechanisme dat dit hogere risico veroorzaakt is onbekend en het is onbekend of dit risico ook relevant is voor vortioxetine.

Pediatrische patiënten
Een totaalaantal van 308 adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar met een ernstige depressieve stoornis (MDD) werd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie behandeld met vortioxetine. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

De inname van vortioxetine in klinische onderzoeken in het dosisbereik van 40 mg tot 75 mg heeft een verergering van de volgende bijwerkingen veroorzaakt: nausea, houdingsafhankelijke duizeligheid, diarree, buikpijn, gegeneraliseerde pruritus, somnolentie en overmatig blozen.

Postmarketingervaringen hebben vooral betrekking op overdoses van vortioxetine tot 80 mg. In de meeste gevallen werden geen symptomen of lichte symptomen gemeld. De frequentst gemelde symptomen waren nausea en braken.

Er is weinig ervaring met overdoses van vortioxetine boven 80 mg. Na doseringen die enkele malen hoger lagen dan het therapeutische dosisbereik, zijn voorvallen met convulsies en het serotoninesyndroom gemeld.

De behandeling van een overdosis moet bestaan uit het behandelen van de klinische symptomen en relevante bewaking. Medische vervolgcontrole in een gespecialiseerde omgeving wordt aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psychoanaleptica; Andere antidepressiva, ATC-code: N06AX26

Werkingsmechanisme

Er wordt aangenomen dat het werkingsmechanisme van vortioxetine gerelateerd is aan de directe modulatie van serotonerge receptoractiviteit en remming van de serotonine (5-HT-) transporter. Niet-klinische gegevens duiden erop dat vortioxetine een 5-HT_3-, 5-HT_7- en 5-HT_{1D}-receptorantagonist, een partiële 5-HT_{1B}-receptoragonist, een 5-HT_{1A}-receptoragonist en een 5-HT-transporterremmer is, hetgeen leidt tot modulatie van neurotransmissie in verschillende systemen, waaronder voornamelijk de serotonine-, maar waarschijnlijk ook de norepinefrine-, dopamine-, histamine-, acetylcholine-, GABA- en glutamaatsystemen. Deze multimodale activiteit wordt verantwoordelijk geacht voor de antidepressieve en anxiolytisch-achtige effecten en de verbetering van cognitieve functies, leren en geheugen die werden waargenomen met vortioxetine in onderzoek bij dieren. De precieze bijdrage van de individuele targets aan het waargenomen farmacodynamische profiel blijft echter onduidelijk en voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het extrapoleren van diergegevens rechtstreeks naar de mens.
Bij mensen werden twee positronemissietomografische (PET-) studies uitgevoerd, waarbij 5-HT-transporterliganden (^{11}C-MADAM of ^{11}C-DASB) gebruikt werden om de 5-HT-transporterbezetting in de hersenen te kwantificeren over verschillende dosisniveaus. De gemiddelde 5-HT-transporterbezetting in de *raphe nuclei* was ongeveer 50% bij 5 mg/dag, 65% bij 10 mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20 mg/dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van vortioxetine werden bestudeerd in een klinisch programma dat meer dan 6.700 patiënten telde, van wie meer dan 3.700 patiënten werden behandeld met vortioxetine tijdens kortetermijnstudies (≤12 weken) bij een depressieve stoornis (MDD). Twaalf dubbelblinde, placebogecontroleerde, 6/8 weken durende, *fixed-dose* studies werden uitgevoerd om de kortetermijnwerkzaamheid van vortioxetine bij MDD bij volwassenen (inclusief oudere patiënten) te onderzoeken. De werkzaamheid van vortioxetine werd aangetoond bij minstens één doseringsgroep in 9 van de 12 studies, waarbij ten minste 2 punten verschil werd aangetoond in de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) of de Hamilton Depression Rating Scale 24-item (HAM-D_{24}) totaalscore ten opzichte van placebo. Dit werd ondersteund door klinische relevantie, aangetoond door het aandeel *responders* en *remitters* en de verbetering van de *Clinical Global Impression – Global Improvement* (CGI-I) score. De werkzaamheid van vortioxetine nam toe naarmate de dosis hoger werd.

Het effect in de individuele studies werd ondersteund door de meta-analyse (MMRM) van de gemiddelde verandering in totale MADRS-score in week 6/8 ten opzichte van baseline in de kortdurende, placebogecontroleerde studies bij volwassenen. In de meta-analyse was het totale gemiddelde verschil ten opzichte van placebo over de studies statistisch significant: -2,3 punten ($p = 0{,}007$), -3,6 punten ($p < 0{,}001$) en -4,6 punten ($p < 0{,}001$) voor respectievelijk de doseringen van 5, 10 en 20 mg/dag doses. De dosering van 15 mg/dag gaf geen verschil ten opzichte van placebo in de meta-analyse, maar het gemiddelde verschil met placebo was -2,6 punten. De werkzaamheid van vortioxetine wordt ondersteund door de gepoolde *responderanalyse*, waarbij het aandeel *responders* varieerde van 46% tot 49% voor vortioxetine versus 34% voor placebo ($p < 0{,}01$; NRI-analyse).

Bovendien bleek vortioxetine, in het doseringsbereik van 5-20 mg/dag, werkzaam op de grote verscheidenheid aan depressieve symptomen (beoordeeld op basis van een verbetering van de scores op alle afzonderlijke MADRS-items).

De werkzaamheid van vortioxetine 10 of 20 mg/dag werd verder aangetoond in een 12 weken durende, dubbelblinde, vergelijkende studie met flexibele doses versus agomelatine 25 of 50 mg/dag bij patiënten met MDD. Vortioxetine was statistisch significant beter dan agomelatine gemeten als een verbetering in de MADRS-totaalscore en ondersteund door de klinische relevantie, aangetoond door de aandelen *responders* en *remitters* en de verbetering van de CGI-I.

Behoud van de werkzaamheid
In een terugvalpreventiestudie (*relapse prevention*) werd het behoud van de antidepressieve werkzaamheid aangetoond. Patiënten in remissie na een initiële 12-weken *open-label* behandeling met vortioxetine, werden gerandomiseerd op ofwel vortioxetine 5 of 10 mg/dag ofwel placebo. Ze werden geobserveerd voor terugval tijdens een dubbelblinde periode van tenminste 24 weken (24 tot 64 weken). Vortioxetine was superieur ($p = 0,004$) ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, de tijd tot terugval in een MDD, met een *hazard ratio v*an 2,0; d.w.z. het risico op terugval was twee keer groter bij de placebogroep dan bij de vortioxetine-groep.

Ouderen
In de 8 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, *fixed-dose* studie bij oudere depressieve patiënten (≥65 jaar, n=452, waarvan 156 behandeld met vortioxetine) was vortioxetine 5 mg/dag superieur aan placebo gemeten als een verbetering van de MADRS- en HAM-D_{24}-totaalscores. Het waargenomen effect met vortioxetine bedroeg 4,7 punten verschil ten opzichte van placebo op de MADRS-totaalscore op week 8 (MMRM-analyse).

Patiënten met ernstige depressie of met depressie en hoge mate van angstsymptomen
De werkzaamheid van vortioxetine werd ook aangetoond bij ernstig depressieve patiënten (uitgangswaarde MADRS-totaalscore ≥ 30) en bij depressieve patiënten met hoge mate van angstsymptomen (uitgangswaarde HAM-A-totaalscore ≥ 20) in de kortetermijnstudies in volwassenen het totale gemiddelde verschil ten opzichte van placebo bij de MADRS-totaalscore in week 6/8 varieerde respectievelijk van 2,8 tot 7,3 punten en van 3,6 tot 7,3 punten (MMRM-analyse)). Vortioxetine was ook effectief bij deze patiënten in de studie specifiek bij ouderen.

Het behoud van de antidepressieve werkzaamheid in deze patiëntenpopulatie werd ook aangetoond in de langetermijn-terugvalpreventiestudie.

Effecten van vortioxetine op de Digit Symbol Substitution Test (DSST), de University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) (objectieve parameters) en de Perceived Deficits Questionnaire en Cognitive and Physical Functioning Questionnaire CPFQ (subjectieve parameters) scores.

De werkzaamheid van vortioxetine (5-20 mg/dag) bij patiënten met MDD is onderzocht in kortetermijn, placebogecontroleerde studies, 2 met volwassenen en 1 met ouderen.

Vortioxetine had een statistisch significant effect versus placebo op de Digit Symbol Substitution Test (DSST), variërend van $\Delta = 1,75$ ($p = 0,019$) tot 4,26 ($p < 0,0001$) in de 2 studies met volwassenen en $\Delta = 2,79$ ($p = 0,023$) in de studie met ouderen. In de meta-analyses (ANCOVA, LOCF) van de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in DSST aantal correcte symbolen in alle drie de studies, onderscheidde vortioxetine zich van placebo ($p < 0,05$) met een standaard effectgrootte van 0,35. Als er wordt gecorrigeerd voor de verandering in MADRS, laat de totale score in de meta-analyse van dezelfde studies zien dat vortioxetine zich onderscheid van placebo ($p < 0,05$) met een standaard effectgrootte van 0,24.

Eén studie onderzocht het effect van vortioxetine op functionele capaciteit, met behulp van de University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA). Vortioxetine onderscheidde zich statistisch van placebo met resultaten van 8,0 voor vortioxetine versus 5,1 punten voor placebo (p = 0,0003).

In één studie was vortioxetine superieur ten opzichte van placebo op de subjectieve parameters, beoordeeld met behulp van de Perceived Deficits Questionnaire, met resultaten van -14,6 voor vortioxetine en -10,5 voor placebo (p = 0,002). Vortioxetine onderscheidde zich niet van placebo op subjectieve parameters wanneer beoordeeld met behulp van de Cognitive and Physical Functioning Questionnaire met resultaten van -8,1 voor vortioxetine versus -6,9 voor placebo (p = 0,086).

Verdraagbaarheid en veiligheid
De veiligheid en verdraagbaarheid van vortioxetine bij een doseringsbereik van 5 tot 20 mg/dag werden vastgesteld tijdens korte- en langetermijnstudies. Voor informatie over bijwerkingen, zie rubriek 4.8.

Vortioxetine verhoogde het optreden van insomnia of slaperigheid niet in vergelijking met placebo.

Tijdens kort- en langdurende klinische, placebogecontroleerde studies werden mogelijke ontwenningsverschijnselen systematisch geëvalueerd na het plots stopzetten van de behandeling met vortioxetine. Er werd geen klinisch relevant verschil met placebo vastgesteld in de incidentie of de aard van de ontwenningsverschijnselen na kortdurende (6-12 weken) noch na langdurende (24-64 weken) behandeling met vortioxetine.

Tijdens kort- en langdurende klinische studies met vortioxetine was het aantal zelfgerapporteerde seksuele bijwerkingen laag en vergelijkbaar met placebo. Tijdens studies die gebruik maakten van de Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), was er, wat betreft symptomen van seksuele disfunctie bij de doseringen van 5 tot 15 mg/dag vortioxetine, geen klinisch relevant verschil tussen de *treatment-emergent* seksuele disfunctie (TESD) en de ASEX-totaalscore vergeleken met placebo. Een verhoging van TESD in vergelijking met placebo werd gezien bij een dosering van 20 mg/dag (een verschil in incidentie van 14,2%, 95% BI [1,4; 27,0]).

Het effect van vortioxetine op de seksuele functie werd verder onderzocht in een 8 weken durende, dubbelblinde, vergelijkende studie met flexibele doses (n=424) versus escitalopram bij patiënten behandeld gedurende ten minste 6 weken met een SSRI (citalopram, paroxetine of sertraline), met een lage mate van depressieve symptomen (uitgangswaarde CGI-S $\leq$ 3) en TESD geïnduceerd door de voorgaande SSRI-behandeling. Vortioxetine 10-20 mg/dag had statistisch significant minder TESD dan escitalopram 10-20 mg/dag gemeten als verandering in de CSFQ-14-totaalscore (2,2 punten, p=0,013) in week 8. Het percentage responders in de vortioxetine-groep (162 (74,7%)) was niet significant verschillend vergeleken met de escitalopram-groep (137 (66,2%)) in week 8 (OR 1,5 p=0,057). Het antidepressieve effect hield aan in beide behandelingsgroepen.

Vortioxetine had geen effect in vergelijking met placebo op lichaamsgewicht, hartfrequentie of bloeddruk tijdens klinische korte- en langetermijnstudies.

Tijdens klinische studies werden geen klinisch significante veranderingen waargenomen in lever- of nierbepalingen.

Vortioxetine toonde geen enkel klinisch significant effect op ECG-parameters, waaronder de QT-, QTc-, PR- en QRS-intervallen bij patiënten met een MDD. Tijdens een grondige QTc-studie met gezonde proefpersonen met doses tot 40 mg per dag werd geen potentieel voor de verlenging van het QTc-interval vastgesteld.

Pediatrische patiënten
Er werd één gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 8 weken durende studie, met een werkzaam referentiemiddel en met een vaste dosis, uitgevoerd onder adolescente patiënten met MDD in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar. De studie omvatte een 4 weken durende enkelblinde inloopperiode met placebo en gestandaardiseerde psychosociale interventie (N=777); alleen non-responders uit de inloopperiode werden gerandomiseerd (N=615). Vortioxetine 10 mg/dag en 20 mg/dag waren beide statistisch niet significant superieur aan placebo op basis van de Children´s Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)-totaalscore. Het werkzame referentiemiddel (fluoxetine 20 mg/dag) onderscheidde zich statistisch van de placebo met de CDRS-R-totaalscore. In het algemeen was het bijwerkingenprofiel van vortioxetine bij adolescenten vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen, behalve dat bij adolescenten hogere incidenties van buikpijngerelateerde voorvallen en zelfmoordgedachten werden gemeld dan bij volwassenen. Het percentage beëindigingen vanwege bijwerkingen (meestal vanwege zelfmoordgedachten, misselijkheid en braken) was het hoogst bij patiënten behandeld met vortioxetine 20 mg/dag (5,6%) in vergelijking met vortioxetine 10 mg/dag (2,7%), fluoxetine (3,3%) en placebo (1,3%). De vaakst gemelde bijwerkingen in de vortioxetine-behandelingsgroepen waren misselijkheid, braken en hoofdpijn. Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag werden als bijwerkingen gemeld tijdens zowel de 4 weken durende, enkelblinde inloopperiode (placebo 13/777 [1,7%]) als tijdens de 8 weken durende behandelingsperiode (vortioxetine 10 mg/dag 2/147 [1,4%], vortioxetine 20 mg/dag 6/161 [3,7%], fluoxetine 6/153 [3,9%], placebo 0/154 [0%]). Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag als gemeten met de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) waren vergelijkbaar bij de verschillende behandelingsgroepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vortioxetine bij pediatrische patiënten jonger dan 7 jaar met MDD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vortioxetine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van MDD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt vortioxetine traag maar goed opgenomen en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt binnen de 7 tot 11 uur. Na meervoudige dosering van 5, 10 of 20 mg/dag werden gemiddelde C_{max}-waarden van 9 tot 33 ng/ml waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid is 75%. Er werd geen effect van voedsel op de farmacokinetiek waargenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_{ss}) is 2600 l, wat duidt op een extensieve extravasculaire distributie. Vortioxetine is in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen (98 tot 99%) en de binding lijkt onafhankelijk van vortioxetineplasmaconcentraties.

Biotransformatie

Vortioxetine wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door oxidatie gekatalyseerd door CYP2D6 en in mindere mate CYP3A4/5 en CYP2C9 en daaropvolgende glucuronidatie.

Er werd geen remmend of inducerend effect van vortioxetine waargenomen tijdens de geneesmiddeleninteractiestudies op de CYP-iso-enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A4/5 (zie rubriek 4.5). Vortioxetine is een zwak P-gp-substraat en zwakke P-gp-remmer.

De belangrijkste metaboliet van vortioxetine is farmacologisch inactief.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd en klaring na orale toediening zijn respectievelijk 66 uur en 33 l/u. Ongeveer 2/3 van de inactieve vortioxetinemetabolieten wordt uitgescheiden in de urine en ongeveer 1/3 in de feces. Slechts verwaarloosbare hoeveelheden van vortioxetine worden uitgescheiden in de feces. Steady-state plasmaconcentraties worden bereikt na ongeveer 2 weken.

Ineariteit/non-ineariteit

De farmacokinetiek is lineair en tijdsonafhankelijk bij het bestudeerde doseringsbereik (2,5 tot 60 mg/dag).

In overeenstemming met de halfwaardetijd is de accumulatie-index 5 tot 6, gebaseerd op $AUC_{0\text{-}24u}$ na meervoudige dosering van 5 tot 20 mg/dag.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten
De blootstelling aan vortioxetine steeg tot 27% (C_{max} en AUC) bij oudere gezonde proefpersonen (≥65 jaar; n = 20) in vergelijking met jonge gezonde controlepersonen (≤45 jaar) na meervoudige dosering van 10 mg/dag. De laagst effectieve dosering van 5 mg vortioxetine eenmaal daags dient altijd te worden gebruikt als de startdosering bij patiënten ≥65 jaar (zie rubriek 4.2). Voorzichtigheid is echter geboden bij het voorschrijven aan oudere patiënten van doseringen hoger dan 10 mg vortioxetine eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Na een enkelvoudige dosering van 10 mg vortioxetine veroorzaakte een verminderde nierfunctie, geschat met behulp van de Cockcroft-Gaultformule (licht, matig of ernstig; n = 8 per groep), een bescheiden stijging in blootstelling (tot 30%), in vergelijking met gezonde vergelijkbare controlepersonen. Bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie ging na een enkelvoudige dosering van 10 mg vortioxetine slechts een kleine fractie van vortioxetine verloren tijdens dialyse (AUC en C_{max} waren respectievelijk 13% en 27% lager; n = 8). Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie
De farmacokinetiek bij proefpersonen (N = 6-8) met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie (respectievelijk Child-Pugh Criteria A, B of C) werd vergeleken met gezonde vrijwilligers. De veranderingen in AUC waren minder dan 10% lager bij proefpersonen met een licht of matig verminderde leverfunctie, en 10% hoger bij degenen met een ernstig verminderde leverfunctie. De veranderingen in C_{max} waren minder dan 25% lager in alle groepen. Er is geen aanpassing van de dosering nodig op basis van de leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

CYP2D6-genotypes
De plasmaconcentratie van vortioxetine was ongeveer twee keer hoger bij trage CYP2D6-metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4/2C9-remmers aan trage CYP2D6-metaboliseerders, kan mogelijk resulteren in een hogere blootstelling (zie rubriek 4.5).

De plasmaconcentratie van vortioxetine bij een dosering van 10 mg/dag lag bij ultra-snelle CYP2D6-metaboliseerders tussen de plasmaconcentraties verkregen bij snelle metaboliseerders bij een dosering van 5 mg/dag en 10 mg/dag.
Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan een aanpassing van de dosering overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van vortioxetine bij pediatrische patiënten met een ernstige depressieve stoornis na orale toediening van 5 tot 20 mg eenmaal daags werd gekarakteriseerd met behulp van populatie-modelleringsanalyses op basis van gegevens van een farmacokinetische studie (7-17 jaar) en een studie naar werkzaamheid en veiligheid (12-17 jaar). De farmacokinetiek van vortioxetine bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met de farmacokinetiek die werd waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toediening van vortioxetine bij de algemene toxiciteitsstudies bij muizen, ratten en honden werd voornamelijk geassocieerd met CZS-gerelateerde klinische symptomen. Deze omvatten speekselvloed (rat en hond), pupilverwijding (hond) en twee gevallen van convulsies bij honden in de algemene toxiciteitsstudies. Een *no-effect level* voor convulsies werd vastgesteld bij een overeenkomende veiligheidsmarge van 5, daarbij in acht nemend de maximum aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Toxiciteit van de doelorganen was beperkt tot de nieren (ratten) en de lever (muizen en ratten). De veranderingen in de nier van ratten (glomerulonefritis, niertubulusobstructie, kristallijn materiaal in de niertubuli) en in de lever van de muizen en ratten (hepatocellulaire hypertrofie, hepatocytnecrose, galweghyperplasie, kristallijn materiaal in de galwegen) werden gezien bij blootstellingen van meer dan 10 keer (muizen) en 2 keer (ratten) de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Deze bevindingen werden vooral toegeschreven aan een obstructie van respectievelijk de niertubuli en de galwegen veroorzaakt door knaagdier-specifiek vortioxetine-gerelateerd kristallijn materiaal en worden als een laag risico beschouwd voor de mens.

Vortioxetine was niet genotoxisch in een standaardreeks van *in vitro* en *in vivo* tests.

Gebaseerd op resultaten van conventionele 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij muizen of ratten, wordt vortioxetine niet beschouwd als een middel dat een risico vormt op carcinogeniciteit bij mensen.

Vortioxetine had geen effect op de vruchtbaarheid, de paarprestaties, de voortplantingsorganen of de morfologie en motiliteit van sperma bij ratten. Vortioxetine was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar reproductietoxiciteit in termen van effecten op het gewicht van de foetus en een vertraagde ossificatie werden waargenomen in ratten bij een blootstelling van meer dan 10 keer de menselijke blootstelling bij een maximaal aanbevolen therapeutische dosering van 20 mg/dag. Vergelijkbare effecten werden gezien bij konijnen bij een sub-therapeutische blootstelling.

Bij een pre- en postnatale studie bij ratten werd vortioxetine in verband gebracht met verhoogde mortaliteit van de jongen, verminderde toename van het lichaamsgewicht en vertraagde ontwikkeling van de jongen. Dit kwam voor bij doseringen die niet toxisch waren voor de moeder en met geassocieerde blootstellingen gelijkend op deze bereikt bij mensen na toediening van 20 mg vortioxetine per dag (zie rubriek 4.6).

Vortioxetine-gerelateerd materiaal werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 4.6).

Bij toxiciteitsstudies met juveniele ratten waren alle bevindingen, gerelateerd aan een behandeling met vortioxetine, consistent met deze bij volwassen dieren.

Uit onderzoeken naar milieurisico's is gebleken dat vortioxetine mogelijk persistent, bioaccumulatief en toxisch is in het milieu (risico voor vissen). Echter, bij gebruik door patiënten zoals aanbevolen, wordt aangenomen dat vortioxetine een verwaarloosbaar risico vormt voor het aquatische en terrestrische milieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylbetadex
Ethanol (96 procent)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar verenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
De druppels dienen binnen 8 weken na openen te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml in een amberkleurige glazen fles (type III) en een schroefdop (polypropyleen) met een druppelaar (LD-polyethyleen), (kindveilige sluiting).
Verpakking van 1 glazen fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/891/036

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2013
Datum van laatste verlenging: 20 november 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).